

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 242 559**  
**A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87103389.0

(51) Int. Cl. 4: **A61K 31/195**, A61K 31/395,  
A61K 31/40, A61K 31/445,  
A61K 31/55

(22) Anmeldetag: 10.03.87

(30) Priorität: 15.03.86 DE 3608726

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
28.10.87 Patentblatt 87/44

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

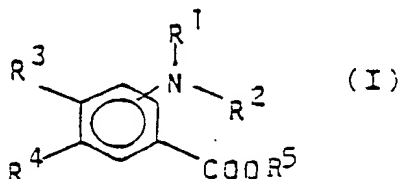
(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

Anmelder: **Max-Planck-Gesellschaft zur**  
**Förderung der Wissenschaften e.V.**  
Bunsenstrasse 10  
D-3400 Göttingen(DE)

(72) Erfinder: **Englert, Heinrich Christian, Dr.**  
**Stormstrasse 13**  
**D-6238 Hofheim am Taunus(DE)**  
Erfinder: **Hropot, Max, Dr.**  
**Friedrich-Stolz-Strasse 13**  
**D-6093 Flörsheim am Main(DE)**  
Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**  
**Rüdersheimerstrasse 7**  
**D-6238 Hofheim am Taunus(DE)**  
Erfinder: **Greger, Rainer, Prof. Dr.**  
**Im Bremmengässle 3**  
**D-7843 Heitersheim(DE)**

(54) Verwendung aminosubstituierter Benzoesäuren als Heilmittel gegen Diarrhoe und Arzneimittel auf Basis dieser Verbindungen.

(57) Beschrieben wird die Verwendung aminosubstituierter Benzoesäurederivate der Formel I



in welcher bedeuten:

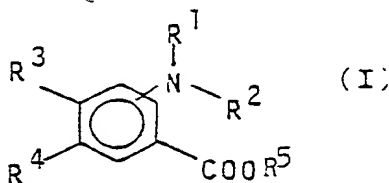
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff, (Cyclo-) Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-mit m = 3 bis 6 oder gemeinsam eine Kette -(CH=CH)<sub>n</sub>-mit n gleich 2 oder 3; R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen oder Alkyl; R<sup>4</sup> Wasserstoff, NO<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest;  
zur Herstellung eines Heilmittels gegen Diarrhoe.

Xerox Copy Centre

EP 0 242 559 A2

# Verwendung aminosubstituierter Benzoesäuren als Heilmittel gegen Diarrhoe und Arzneimittel auf Basis dieser Verbindungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung aminosubstituierter Benzoesäurederivate der Formel I



10 in welcher bedeuten:

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sind,

Wasserstoff,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, geradkettig oder verzweigt,

15 (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl,

Ar, welches jeweils unsubstituiertes oder 1-3fach gleich oder verschieden durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxy, F, Cl, Br, J, OH, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-NH, CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

gemeinsam eine Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-mit m = 3 bis 6, die unsubstituiert oder durch 1-2 Methylgruppen substituiert ist, oder

20 gemeinsam eine Kette -(CH=CH)<sub>n</sub>-mit n gleich 2 oder 3, die unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist,

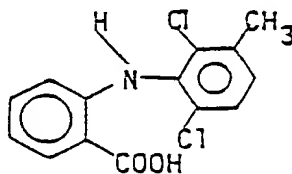
R<sup>3</sup> Wasserstoff, F, Cl, Br, J, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl

R<sup>4</sup> Wasserstoff, NO<sub>2</sub>

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest

25 und in welcher der Substituent NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> in meta-oder ortho-Stellung zur Carboxylgruppe steht, zur Herstellung eines Heilmittels gegen Diarrhoe.

Verbindungen der Formel I sind in vielen Fällen bereits bekannt. So werden beispielsweise Verbindungen I mit R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ar wobei Ar die obengenannte Bedeutung hat, als Antirheumatika und Antiphlogistika beschrieben (Arzneimittelforschung Drug Res. 33 (1), Nr. 4 a, 1983, 621 - 627). Am Beispiel



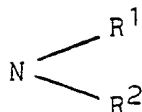
Meclophenaminsäure

40 konnte gezeigt werden, daß es als Nebenwirkung Diarrhoe auslöst (Ibid.: 631 - 635). Es war daher äußerst überraschend, daß Verbindungen der Formel I, insbesondere solche, die keine oder nur geringe antirheumatische Eigenschaften aufweisen ganz im Gegenteil zur Behandlung der Diarrhoe gut geeignet sind, insbesondere zur Behandlung solcher Diarrhoeformen, die durch bakterielle Toxine wie etwa das Choleratoxin ausgelöst werden.

45 Die Erfindung betrifft daher Arzneimittel, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten, und ihre Verwendung zur Behandlung der Diarrhoe.

Bevorzugt ist die Verwendung solcher Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> für cyclisches Alkyl mit 5 bis 7 Ringgliedern oder für Ar in der oben erwähnten Bedeutung, R<sup>2</sup> für H, R<sup>3</sup> für H, Alkyl mit 1-2 C-Atomen, Chlor oder Brom, R<sup>4</sup> für H oder NO<sub>2</sub> steht, R<sup>5</sup> für H und der Rest

50

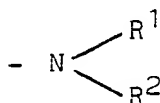


sich in ortho-Stellung zur Carboxygruppe befindet.

Bei Verwendung von Verbindungen mit R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> in der Bedeutung von Ar beträgt die Gesamtzahl der C-Atome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> vorzugsweise bis zu 15, insbesondere bis zu 9.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen I zur Bekämpfung der Diarrhoe, in welchen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

- a) eine gesättigte -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Kette mit m = 4 - 6 oder
  - b) eine doppelt ungesättigte -(CH=CH)<sub>n</sub>-Kette mit n = 2 bilden,
- R<sup>3</sup> für Alkyl mit 1-2 C-Atomen oder Chlor oder Brom stehen,  
R<sup>4</sup> für Wasserstoff und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht und der Rest



sich in meta-Stellung zur Carboxygruppe befindet.

Insbesondere folgende Verbindungen sind gut zur Behandlung der Diarrhoe geeignet:

- 1) 4'-Ethoxydiphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 2) 2-(1-Naphthylamino)benzoesäure <sup>3)</sup>
- 3) 2'-Aminodiphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 4) 4'-Anilino-5-Nitro-diphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 5) 4'-Trifluormethyl-4-Nitro-diphenylamin-2-carbonsäure
- 6) 2-Cyclooctylamino-5-nitrobenzoesäure <sup>4)</sup>
- 7) 2-Cyclohexylamino-5-nitrobenzoesäure <sup>4)</sup>
- 8) Diphenylamin-2-carbonsäure <sup>1)</sup>
- 9) 4'-Methyldiphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 10) 4' -Chlordiphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 11) 4' -Nitrodiphenylamin-2-carbonsäure
- 12) 4' -Bromdiphenylamin-2-carbonsäure <sup>4)</sup>
- 13) 3', 4'-Dichlordiphenylamin-2-carbonsäure <sup>1)</sup>
- 14) 2'-Hydroxydiphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 15) 2'-Methoxydiphenylamin-2-carbonsäure <sup>3)</sup>
- 16) 5-Chlordiphenylamin-2-carbonsäure
- 17) 3',5-Dichlordiphenylamin-2-carbonsäure
- 18) 3'-Trifluormethyl-5-chlordiphenylamino-2-carbonsäure
- 19) 4-Methyl-3-N-pyrrolidinobenzoessäure
- 20) 4-Chlor-3-N-pyrrolidinobenzoessäure
- 21) 4-Chlor-3-N-pyrrolobenzoessäure
- 22) 4-Chlor-3-anilinobenzoessäure

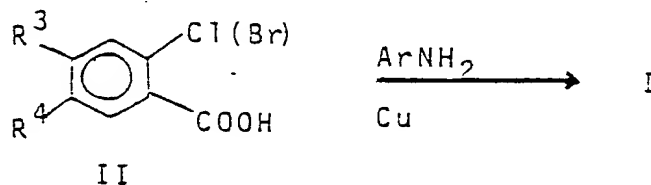
#### Literaturstellen:

- 1) Arzneimittelforschung : Drug Res. 33 (1), Nr. 4a, 1983 621 - 627
- 2) Ibid.: 631 - 635
- 3) Liebigs Ann. Chem. 355, 312 - 348
- 4) Berichte 39, 1694

Herstellung der Verbindungen I

Soweit nicht bereits literaturbekannt, wurden die Verbindungen I nach folgenden Verfahren hergestellt:

- a) Aus der 2-Chlor-bzw. 2-Brombenzoesäure der Formel II und einem Amin  $\text{ArNH}_2$ , wobei Ar die oben genannte Bedeutung aufweist unter Einwirkung von Cu-Pulver nach an sich bekannter Methodik <sup>21</sup>



- Folgende Verbindungen wurden so hergestellt:

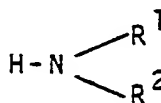
Nr. 4, Schmp.: 232°C

Nr. 16, Schmp.: 204 - 206°C

Nr. 17, Schmp.: 200 - 203°C

Nr. 18, Schmp.: 212 - 214°C

- b) Durch Austauschreaktion von Chlor (Brom) benzoesäuren II mit  $\text{R}^4$  in der Bedeutung von  $\text{NO}_2$  und einem Amin



mit  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  in der obengenannten Bedeutung ohne Cu-Katalyse in einem dipolar aprotischem Lösemittel wie Dimethylacetamid bei Temperaturen von 100 - 180°C

Folgende Verbindungen wurden hergestellt:

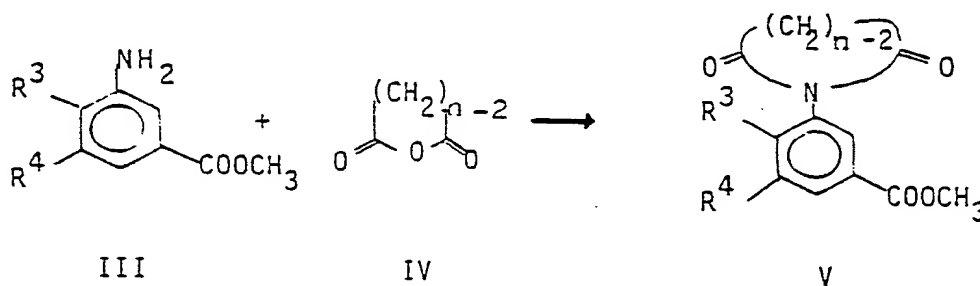
Nr. 4, Schmp.: 232°C

Nr. 5, Schmp.: 303 - 306°C als Na-Salz

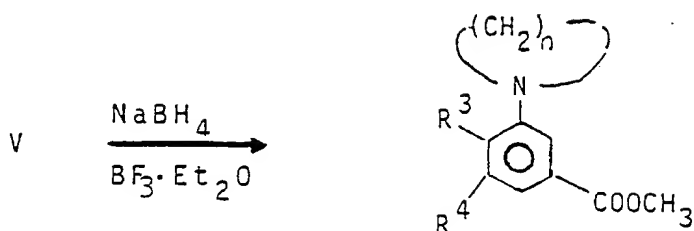
Nr. 6, Schmp.: 194 - 196°C

- Nr. 7, Schmp.: 186 - 189°C

c) Aus den 3-Aminobenzoessäuremethylestern III erhält man mit cyclischen Säureanhydriden IV Amide der Formel V



mit m in der oben erwähnten Bedeutung. V kann mit  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in Diglyme zu VI reduziert werden:

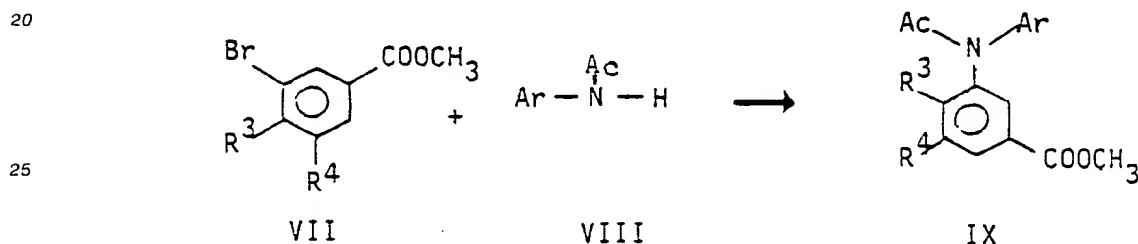


10 Die Ester VI werden nach Standardmethoden zu Verbindungen I hydrolysiert. Die Reaktionssequenz ist in der Literatur beschrieben (W. Merkel, D. Mania, D. Bormann, Liebigs Ann. Chem 1979, 461 - 469). Folgende Verbindungen wurden so hergestellt:

Nr. 19, Schmp.: 163 - 165°C

Nr. 20, Schmp.: 155 - 157°C

15 d) Aus 3-Brombenzoesäuremethylestern VII und Acetaniliden VIII unter Cu-Katalyse (Ullmann-Goldberg Reaktion) nach an sich bekannter Methodik (A.S. Freemann, J.R. Butter, L.D. Freedmann, J. Org. Chem. 1978, 43,4975 -4978).

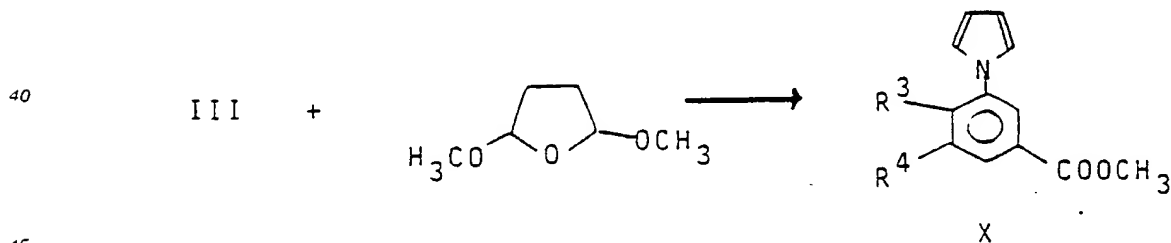


30 wobei Ar die oben erwähnte Bedeutung hat und Ac für die Acetylgruppe steht. Die Verbindungen IX werden nach Standardmethoden zu den Verbindungen I hydrolysiert.

Hergestellte Verbindungen:

Nr. 22, Schmp.: 223°C

35 e) Aus den 3-Aminobenzoessäureestern III und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuranen erhält man Verbindungen X in an sich bekannter Weise (N.Elening, Clauson-kaas, Acta Chem. Scand. 6.876 (1952) ).



Verbindungen X werden in an sich bekannter Weise zu Verbindungen I hydrolysiert.

50 Hergestellte Verbindung:

Nr. 21, Schmp.: 222 - 223°C

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze - es kommen hier vor allem die Alkali- und Erdalkalisalze in Betracht, wie Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> oder Ca<sup>++</sup> - Salze, aber auch Salze organischer Basen. Wie das Ethanolaminsalz sind von Bedeutung - sind Mittel zur Behandlung der Diarrhoe. Sie werden in Tagesdosierungen von mindestens 0,01 mg/kg, vorzugsweise 0,05 mg/kg, insbesondere 10 mg/kg bis maximal 200 mg/kg, vorzugsweise 50 mg/kg Körpergewicht und insbesondere 20 mg/kg, bezogen auf einen Erwachsenen von 75 kg Gewicht, in Kapseln, Dragees,

Tabletten oder Lösung allein oder in Kombination mit Elektrolytlösungen, die der Dehydration bei Diarrhoe entgegenwirken, enteral, z.B. oral, verabfolgt. Sie eignen sich zur Behandlung aller Krankheiten, bei denen es zu einem pathologisch gesteigerten Verlust von Wasser und Chlorid über den Darm kommt wie dies bei den verschiedensten Formen der Diarrhoe auftritt, vor allem bei der toxisch bedingten Diarrhoe infolge von Infektionskrankheiten wie etwa Cholera oder bei erblich bedingten Diarrhoeformen wie der kongenitalen Chloriddiarrhoe.

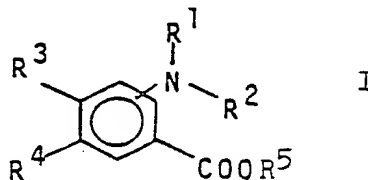
Die Tagesdosen werden in 1 bis 8, vorzugsweise 3-6 Einzeldosen verabreicht.

Die Verbindungen I werden entweder in reiner Form oder gemeinsam mit allgemein bekannten pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen verwendet.

$R^5$  ist bevorzugt Wasserstoff, kann aber ebenfalls jede geeignete Gruppe sein, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird und dabei die freie COOH-Gruppe bzw. deren Salze liefert.

## Ansprüche

### 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I



in welcher bedeuten:

$R^1$  und  $R^2$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff,

( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, geradkettig oder verzweigt,

( $C_4$ - $C_8$ )-Cycloalkyl,

Ar, welches jeweils unsubstituiertes oder 1-3fach gleich oder verschieden durch ( $C_1$ - $C_2$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_2$ )-Alkoxy, F, Cl, Br, J, OH,  $NH_2$ ,  $C_6H_5$ -NH,  $CF_3$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

gemeinsam eine gesättigte

Kette  $-(CH_2)_m$ - mit  $m = 3$  bis 6, die unsubstituiert oder durch 1-2 Methylgruppen substituiert ist, ist, oder

gemeinsam eine Kette  $-(CH=CH)_n$ - mit  $n$  gleich 2 oder 3, die unsubstituiert oder mit 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist,

$R^3$  Wasserstoff, F, Cl, Br, J, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl,

$R^4$  Wasserstoff,  $NO_2$ ,

$R^5$  Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest.

und in welcher der Substituent  $NR^1R^2$  in meta- oder ortho-Stellung zur Carboxylgruppe steht, zur Herstellung eines Heilmittels gegen Diarrhoe.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

$R^5$  Wasserstoff,

$R^1$  ( $C_5$ - $C_7$ )-Cycloalkyl, Ar wie in Anspruch 1 definiert

$R^2$  Wasserstoff

$R^3$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_2$ )-Alkyl, Cl, Br

$R^4$  Wasserstoff,  $NO_2$ ,

$NR^1R^2$  in ortho-Stellung zur Carboxylgruppe

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam a) eine  $-(CH_2)_m$ -Kette mit  $m$  gleich 4 bis 6, oder b) eine ungesättigte  $-(CH=CH)_n$ -Kette mit  $n$  gleich 2,

$R^3$  gleich ( $C_1$ - $C_2$ )-Alkyl, Chlor, Brom,

$R^4$  gleich Wasserstoff und der Substituent  $NR^1R^2$  in meta-Stellung zur Carboxylgruppe,

$R^5$  gleich Wasserstoff.

4. Verbindung I nach Anspruch 1 zur Verwendung als Mittel zur Behandlung der Diarrhoe.

5. Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhoe, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer wirksamen Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1, 2 oder 3 sowie pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe.

6. Ausführungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtzahl der C-Atome in  $R^1/R^2$  in der Bedeutung A höchstens 15, vorzugsweise höchstens 9 beträgt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 242 559**  
**A3**

(12)

# **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 87103389.0

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/195, A61K 31/395,  
A61K 31/40, A61K 31/445,  
A61K 31/55**

(22) Anmeldetag: 10.03.87

(30) Priorität: 15.03.86 DE 3608726

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
28.10.87 Patentblatt 87/44

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(96) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 23.05.90 Patentblatt 90/21

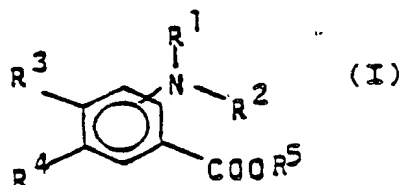
(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

Anmelder: Max-Planck-Gesellschaft zur  
Förderung der Wissenschaften e.V.  
Bunsenstrasse 10  
D-3400 Göttingen(DE)

(72) Erfinder: Englert, Heinrich Christian, Dr.  
Stormstrasse 13  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)  
Erfinder: Hropot, Max, Dr.  
Friedrich-Stolz-Strasse 13  
D-6093 Flörsheim am Main(DE)  
Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.  
Rüdersheimerstrasse 7  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)  
Erfinder: Greger, Rainer, Prof. Dr.  
Im Bremmengässle 3  
D-7843 Heitersheim(DE)

(54) Verwendung aminosubstituierter Benzoesäuren als Heilmittel gegen Diarrhoe und Arzneimittel auf Basis dieser Verbindungen.

(57) Beschrieben wird die Verwendung aminosubstituierter Benzoesäurederivate der Formel I



in welcher bedeuten:

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff, (Cyclo-) Alkyl, unsubstituier-  
tes oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl, oder  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- mit m =  
3 bis 6 oder gemeinsam eine Kette -(CH=CH)<sub>n</sub>- mit

n gleich 2 oder 3; R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen oder  
Alkyl; R<sup>4</sup> Wasserstoff, NO<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> Wasserstoff oder  
einen unter physiologischen Bedingungen abspaltba-  
ren Rest;  
zur Herstellung eines Heilmittels gegen Diarrhoe.

**EP 0 242 559 A3**



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,**  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 87 10 3389

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
	Keine sinnvolle Recherche möglich EPU Regel 45; in Verbindung mit EPU Art. 83 und 84; EPU Regel 27 (1)(f).  -----		A 61 K 31/195 A 61 K 31/395 A 61 K 31/40 A 61 K 31/445 A 61 K 31/55
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Die beanspruchte neue therapeutische Anwendung von bekannten Substanzen ist nicht gestützt durch pharmakologische Beispiele; die Angabe der Synthese dieser Substanzen ist kein Ersatz dafür. Somit sind die Erfordernisse der EPU Art. 83 und 84, und EPU Regel 27 (1)f nicht erfüllt.</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
Den Haag		20-12-1989	
		Prüfer	
		DULLAART	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1505.1 0382